

Aus der dermatologischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. *P. Robert*

**Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen
über die entgiftende Wirkung der Sulfonamide**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von
VANDY STETTLER
von Landiswil

Bern 1950
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der dermatologischen Klinik der Universität Bern
Direktor: Prof. Dr. *P. Robert*

Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen über die entgiftende Wirkung der Sulfonamide

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Würde eines Doctor medicinae
der Universität Bern

Vorgelegt von
VANDY STETTLER
von Landiswil

Bern 1950
Druck von Benno Schwabe & Co.
Basel

Auf Antrag des Herrn Prof. Dr. *P. Robert* von der medizinischen
Fakultät zum Druck als Dissertation genehmigt.

Bern, den 13. März 1950.

Der Dekan der med. Fakultät:

Prof. Dr. *C. Hallauer*.



Sonderabdruck
aus der Schweizerischen Medizinischen Wochenschrift
80. Jahrgang 1950, Nr. 44, Seite 1189

Bei aller Unklarheit und Uneinheitlichkeit, die in den Auffassungen über die Wirkungsweise der Sulfonamide (SA) herrschen, ist man seit den grundlegenden Arbeiten von *Woods* und *Fildes* doch zur Ansicht gekommen, daß diese Stoffe auf dem Wege der Inaktivierung bestimmter Bakterien-Wachstumsfermente wirken, und zwar vor allem der p-Aminobenzoesäure, die durch genügende Mengen von Sulfanilsäure aus der Bindung mit ihrem spezifischen Apoferment verdrängt wird (*Abderhalden*). Es kommt so zu einer Schädigung und Wachstumshemmung der Bakterien, die daraufhin durch die natürlichen Abwehrkräfte des Organismus (Phagocytose, humorale Antikörper) endgültig vernichtet werden können (*Domagk*).

Sicher wirken die SA aber nicht nur auf die Erreger allein, sondern beeinflussen auch den Organismus als Ganzes; dies zeigen uns in erster Linie ihre Nebenwirkungen, die z. T. als toxische, z. T. als allergische aufgefaßt werden. Weiterhin greifen die SA aber auch tiefer in das allergische Geschehen des Organismus ein (Abschwächung der Trichophytin- und Tuberkulinreaktion [*Pätiälä, Schuppli*], Beeinflussung des anaphylaktischen Schockes, Abschwächung bzw. Verstärkung der Kontraktionen der glatten Muskulatur hervorgerufen durch verschiedene Alkaloide, Beeinflussung der vasomotorischen Wirkung gewisser iontophoretisch applizierter Stoffe [*Schuppli*]).

Andere Autoren (*Nicolai, Marx, Brandis, Brun*) konnten zeigen, daß die SA auch Mechanismen beeinflussen, die in entscheidender Weise durch die Funktionen der vegetativen Zentren bestimmt werden (Einwirkung auf Temperatur, Puls, Blutbild, Blutzuckerspiegel, Magenchemismus, Grundumsatz usw.).

Schließlich wiesen *Glaubach, Oelkers* und *Wanowius* u. a. eine

Steigerung der Wirkung gewisser Pharmaka, wie Papaverin, Dolantin usw., durch die SA nach.

Ueber die chemisch entgiftende Wirkung der SA waren in der Literatur keine Angaben zu finden (vgl. die vorläufige Mitteilung von *Robert* und *Stettler*). Immerhin war die Möglichkeit einer allgemein entgiftenden Wirkung der SA von einigen Autoren geäußert worden.

So haben *Levaditi*, *Vaisman* und *Reinié* auf Grund ihrer Versuche die Ansicht vertreten, daß bestimmte bakterielle Toxine durch SA-Derivate wirkungslos gemacht werden, daß also die SA neben ihrer bakterio-statischen Eigenschaft auch noch eine gewisse entgiftende Wirkung zeigen – allerdings nur auf rein bakterielle Gifte. Analog dazu steht der Nachweis von *Berger* und *Brzezinski*, daß auch die Toxine der Fleckfieberriekettsien durch SA beeinflußt werden können.

Schuppli ist es gelungen, die schweren Vergiftungserscheinungen, die an Kaninchen durch Acetylcholin hervorgerufen wurden, durch i.v. Injektion von Cibazol aufzuheben, so daß die Vergiftung nicht zum Tode führte. Er hat diese Tatsache im Sinne einer desensibilisierenden Wirkung der SA (Abschwächung einer allergischen Reaktion) interpretiert, ob-schon eigentlich die Annahme einer direkten pharmakologischen Entgiftung ebenso nahe lag.

Wir fanden die interessante Literaturangabe, daß Salvarsan-erythrodermien durch SA günstig beeinflußt werden sollen.

Nachdem *Tixier* 1941 zwei Fälle von Arsenerithrodermie durch per-orale SA-Medikation wesentlich gebessert hatte, wurden von zahlreichen Autoren ähnliche Beobachtungen veröffentlicht (*Huriez* und *Dumont*, *Degos* und *Garnier*, *Galle*, *Torlais* u. a.). Die Autoren vermuteten, daß bei dieser Affektion die bakterielle Infektion, vor allem durch Streptokokken, die entscheidende Rolle spiele, und daß der beobachtete günstige Effekt der SA in erster Linie auf ihre baktericiden bzw. bakterio-statischen Eigenschaften zurückzuführen sei.

Schuppli dagegen nimmt eher eine desensibilisierende Wirkung der SA an, indem diese «dämpfend» in das allergische Geschehen des auf Salvarsan überempfindlichen Organismus eingreifen sollten.

Robert hat 1944, anläßlich der Demonstration von zwei mit Cibazol behandelten Fällen von Salvarsanerythrodermie, die rasch besserten, die Vermutung ausgesprochen, daß diese therapeutischen Erfolge auf die entgiftende Wirkung der SA zurückzuführen sein könnten, wobei die Schwefelkomponente von Bedeutung sein dürfte, entsprechend der bekannten wirksamen Schwefeltherapie bei Toxikodermien.

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Cyan

Wir haben, um einwandfreie und vergleichbare Resultate zu erzielen, die Cyanlösung intravenös (Marginalvene des Kaninchen-ohres) injiziert. Als SA-Präparate verwendeten wir Elkosin. Die eine Tiergruppe wurde mit Elkosin vorbehandelt (0,5–1,0 cm³ 10 Min. vor der Cyankaliinjektion), während die andere Gruppe als Kontrolltiere allein die Letaldosis von KCN erhielt.

Versuchsergebnisse (siehe Robert und Stettler: Schweiz. med. Wschr. 1946, 488.)

1. Die Letaldosis für unsere Kaninchen lag bei 2,5 mg/kg KCN bei intravenöser Applikation des Giftes.

2. Bei Zuführung einer subletalen Dosis von 2,0 mg/kg zeigten sämtliche Tiere schwere Vergiftungserscheinungen; sowohl die Elkosin- als auch die Kontrolltiere erholten sich. Es ließ sich aber schon hier eine zeitliche Differenz zwischen beiden Gruppen feststellen, indem die mit SA vorbehandelten Tiere sich in einer Zeitspanne von 10–15 Minuten erholt hatten, die Kontrolltiere ohne Elkosin dagegen erst in einer solchen von 15–30 Minuten.

3. Bei Injektion der letalen Dosis von 2,5 mg/kg KCN wurde der Unterschied zwischen beiden Gruppen deutlicher, indem die Elkosintiere sich alle – mit Ausnahme eines Tieres, das nach 3 Minuten zugrunde ging – von der Vergiftung erholten, während die Kontrolltiere sämtlich eingingen, und zwar mit Ausnahme eines Tieres unmittelbar nach der KCN-Injektion.

4. Erhöhten wir die Dosis auf 3,0 mg/kg, so war die Schutzwirkung der SA nicht mehr deutlich. Von den vier vergifteten Elkosintieren erholte sich nur eines nach 29 Minuten, während die übrigen in kurzer Zeit starben. Aber auch hier ließ sich die Elkosinwirkung noch nachweisen, indem der Tod erst nach einer Zeitspanne von 3–9 Minuten eintrat, während z. B. die Kontrolltiere mit nur 2,5 mg/kg in der überwiegenden Mehrzahl unmittelbar nach der Gifteinjektion ad exitum kamen.

Die sehr typischen Vergiftungserscheinungen der Tiere sind ebenfalls in unserer bereits zitierten Arbeit beschrieben worden und sollen an dieser Stelle nicht mehr wiederholt werden.

Tierexperimentelle Untersuchungen mit Salvarsan

Methodik: In Vorversuchen wurde die Letaldosis des Syntharsans für Kaninchen (0,4–0,45 g/kg) und diejenige des Syntarsols für Meerschweinchen (0,6–0,7 cm³/kg) bestimmt.

In analoger Weise wie bei den Versuchen mit Cyankali erhielt eine Reihe von Kaninchen die gefundene Letaldosis Syntharsan (in 10 cm³ Aqua dest. gelöst) i.v. in die Marginalvene des Ohres, nachdem ein Teil von ihnen 3 Stunden und 1 Stunde vorher je 1 cm³ Elkosin s.c. erhalten hatte.

Den Meerschweinchen wurde die letale Dosis von Syntarsol in die Oberschenkelmuskulatur injiziert, und unmittelbar darauf bekamen sie 2,5–3,0 cm³ Elkosin s.c.

Versuchsergebnisse. Von 3 Kaninchen, die wir mit 0,35 g/kg Syntharsan i.v. vergifteten, kam nur eines nach ca. 15 Stunden ad exitum, während die beiden anderen die Injektion gut ertrugen. Bei Applikation von 0,4 g/kg (7 Tiere) kam nur eines nach einer langen Periode schwerer Vergiftungserscheinungen lebend davon. 0,45 g/kg Syntharsan i.v. ertrug keines der vier behandelten Tiere, der Tod trat nach 3, 11 bzw. 16 Stunden ein.

1. Die Letaldosis des Syntharsans für unsere Kaninchen betrug bei i.v. Injektion 0,4–0,45 g/kg Körpergewicht.

2. Sowohl die Dauer bis zum Eintritt der ersten Vergiftungserscheinungen als auch bis zum Eintritt des Todes war sehr verschieden und im ganzen viel größer als bei den Versuchen mit KCN. Es scheint, daß hier die individuelle Reaktionsweise der Tiere in den Vordergrund tritt und die Schwere der Intoxikation, gemessen an der Zeit bis zum Eintritt des Exitus, bestimmend beeinflußt.

Das ist weiter nicht verwunderlich, wenn wir in Betracht ziehen, wie verschiedenartige Nebenerscheinungen toxischer und toxisch-allergischer Natur bei der therapeutischen Anwendung des Syntharsans in der Klinik beobachtet werden können, und wie groß die individuellen Unterschiede in der Verträglichkeit dieses Mittels auch beim Menschen sind.

Diese Beobachtungen bestätigten sich auch in unseren Syntharsanversuchen am Kaninchen (0,4 g/kg Syntharsan i.v.). Die Tiere kamen nach sehr verschieden langer Zeit (3 Stunden bis zu 10 Tagen) ad exitum und zeigten ganz individuelle Reaktionen (Haarausfall; Fraßunlust und Diarrhöen; Tremor, Krämpfe, Lähmungen; z. T. auch nur zunehmende Kachexie und Schwäche im Sinne einer «stillen» Intoxikation), ohne daß irgendeine Schutzwirkung des Elkosins zu konstatieren gewesen wäre.

Dagegen gelang es, mit Syntarsol an Meerschweinchen diese Schutzwirkung zu zeigen.

Syntarsol (die 21,6%ige wässrige Lösung des Diäthylamino-äthanol-Salzes der Oxyacetylamino-phenylarsinsäure) verursacht viel weniger toxische Nebenerscheinungen als die 3wertigen As-Verbindungen.

Die i.m. Letaldosis des Syntarsols beträgt für Meerschweinchen 0,6–0,7 cm³ pro kg Körpergewicht.

Die Schwierigkeiten dieser Versuche lagen darin, daß zur wirkamen Entgiftung der Tiere Elkosindosen notwendig sind, die schon an und für sich zu schweren Schockerscheinungen, evtl. zum Exitus innert 24 Stunden führen können.

Eine sichere Entgiftungswirkung trat bei den Meerschweinchen erst mit 3 cm³ Elkosin ein. Dies entspricht bei einem durchschnittlichen Tiergewicht von 440 g einer Dosis von 1,35 g/kg Körpergewicht.

Die subkutane Injektion von 3 cm³ einer körperwarmen Elkosinlösung führte bei etwa einem Viertel der Versuchstiere unmittelbar nach der Verabreichung zum Schock (Unruhe, Zittern, klonische Krämpfe), der schon nach 1–2 Minuten wieder verschwunden war. Dieselbe Dosis wirkte, wie wir in Vorversuchen feststellten, bei nicht ganz der Hälfte der Meerschweinchen tödlich. Typisch war dabei, daß der Exitus immer innerhalb 12–24 Stunden eintrat. Dagegen führte die Verabreichung von 0,6 cm³/kg Syntarsol nicht vor Ablauf des zweiten Tages nach der Injektion zum Tode.

Tabelle 1
V Versuchsergebnisse bei Meerschweinchen mit Syntarsol
 (Ausgang der Vergiftungserscheinungen
 bzw. Dauer bis zum Eintritt des Todes)
 Sämtliche Tiere erhielten 0,6 cm³/kg Syntarsol i.m.

Elkosin-Tiere				Kontrolltiere		
Nr.	Gewicht g	Elkosin cm ³		Nr.	Gewicht g	
1.	400	2,5	lebt	1.	410	Tod nach 2 Tagen
2.	440	2,5	Tod nach 15 Std.	2.	355	Tod nach 3 Tagen
3.	430	2,5	Tod nach 7½ Tagen	3.	370	Tod nach 5 Tagen
4.	390	2,5	lebt	4.	485	Tod nach 2 Tagen
5.	495	3,0	lebt	5.	470	Tod nach 2 Tagen
6.	500	3,0	Tod nach 18 Std.	6.	435	Tod nach 4 Tagen
7.	517	3,0	lebt	7.	385	Tod nach 2 Tagen
8.	412	3,0	Tod nach 20 Std.	8.	450	Tod nach 2 Tagen
9.	430	3,0	lebt			
10.	430	3,0	lebt			
11.	425	3,0	Tod nach 10 Std.			
12.	415	3,0	Tod nach 15 Std.			

Des weiteren sind die Vergiftungssymptome bei beiden Intoxikationen verschieden: Die auf Elkosin empfindlichen Tiere unterscheiden sich von normalen nur durch anfallsweise auftretende Krämpfe, die wiederum von Zeiten normaler Lebhaftigkeit und Freßlust abgelöst werden.

Die mit Syntarsol vergifteten Tiere zeigen dagegen keinerlei Krämpfe, sondern eine schleichend einsetzende Freßunlust sowie Teilnahms- und Bewegungslosigkeit; sie sitzen mit gesträubtem Fell still in einer Ecke des Käfigs und lassen sich ohne weiteres greifen. Ihre Teilnahmslosigkeit ist so groß, daß man sich oft des Gefühles nicht erwehren kann, sie seien blind, indem sie erst bei Berührung einige unsichere wackelnde Schritte machen.

Resultat der Versuchsergebnisse:

1. Von 8 Kontrolltieren, die 0,6 cm³/kg Syntarsol i.m. erhielten, starben alle innert 2–5 Tagen unter den typischen Vergiftungserscheinungen.

2. Von 12 auf dieselbe Weise vergifteten Tieren, denen anschließend 2,5–3,0 cm³ Elkosin s.c. injiziert wurden, blieben 6, also die Hälfte, am Leben und zeigten nur leichte vorübergehende Freßunlust. Sie unterschieden sich auch bei längerer Nachbeobachtung nicht von normalen Tieren. 5 Tiere gingen innerhalb von 12–20 Stunden unter anfallsweisen Krämpfen zugrunde; bezeichnenderweise hatten die meisten schon unmittelbar nach der Elkosininjektion Schockerscheinungen gezeigt.

Ein Tier (Nr. 3), das nur mit 2,5 cm³ Elkosin entgiftet worden war, ging unter den Zeichen einer Syntarsolvergiftung ein, aber erst nach 7½ Tagen, einer Zeit, die über der Lebensdauer der Kontrolltiere steht.

Es läßt sich eine deutliche Schutzwirkung des Elkosins nachweisen; alle Kontrolltiere ohne SA-Medikation kamen ad exitum, während von den mit Elkosin entgifteten Tieren 50% am Leben blieben. Die übrigen 50% gingen unter den Zeichen einer Elkosin-intoxikation ein, was auf die hohen Dosen von SA zurückzuführen ist, die zur wirksamen Entgiftung nötig waren. Nur ein Tier (= 8,3%) starb trotz Elkosinschutz an einer Syntarsolvergiftung, allerdings erst nach einer Latenzzeit, die viel größer ist als bei der reinen Salvarsanintoxikation – also ist auch hier noch die SA-Wirkung spürbar.

Klinische Beobachtungen

Wir haben den Verlauf der mit SA behandelten Salvarsanerythrodermien mit den nicht mit SA behandelten Fällen seit dem Jahr 1934 verglichen. Die frühere Therapie der Wahl bestand in hohen Dosen Natriumthiosulfat und in wiederholten Bluttransfusionen; daneben wurden zusätzlich recht verschiedene Mittel (Calcium-Sandoz, Calcium-Redoxon, Benerva, Detoxin) gegeben.

Der vergleichenden Zusammenstellung der Fälle von Arsenerythrodermien mit und ohne SA-Therapie stellen sich einige Schwierigkeiten entgegen:

1. Es wurde erst 1943 mit der systematischen SA-Therapie bei As- und Golderythrodermien begonnen. Da wir an unserer Klinik infolge vorsichtiger Salvarsandosierung nur mehr selten Schäden sehen, so verfügen wir einzig über 6 mit SA behandelte Fälle.

2. Die As-Erythrodermien sind sowohl bezüglich der Schwere des Krankheitsbildes als auch bezüglich ihres ganz individuellen Verlaufes sehr verschieden; es finden sich alle Uebergänge von kurzdauernden scarlatiniformen Exanthenen bis zu schwersten, schubweise verlaufenden Erythrodermien mit letalem Ausgang. Wir haben deshalb bei der vergleichenden Darstellung unterschieden zwischen leichten, mittelschweren und schweren Fällen.

3. Fälle, die vor der endgültigen Heilung oder wegen Komplikationen aus unserer Klinik entlassen oder verlegt wurden, und über deren endgültiges Schicksal wir nicht orientiert sind, haben wir aus unserer Zusammenfassung weggelassen.

1. Fall. G., Johanna, geb. 1902. Lues II mit typischem Befund und pos. WaR. im Mai 1943. Pat. erhielt in privatärztlicher Behandlung innerhalb 2 Monaten 3,4 g Syntharsan. Daraufhin generalisiertes Salvarsanexanthem. Spitaleinweisung am 1. September 1943: Salvarsanerythrodermie, z. T. sek. impetiginisiert, bei gutem Allgemeinzustand. Im Blutbild 7100 Leukocyten, wovon 25% Eosinophile, BKS 3/9. Urin o. B. WaR.: im

Blute neg. Pat. erhielt neben der üblichen lokalen Therapie 21 g Cibazol in 6 Tagen. Auffallend rasche Heilung: am 7. September bestand nur noch eine leichte Rötung am Hals, der ganze übrige Körper war erscheinungsfrei. Klinikaustritt: 17. September 1943 (s. Robert).

2. Fall. G. Anna, geb. 1902. Lues latens mit unbekanntem Infektionsdatum. Auswärtige Behandlung. Nach insgesamt 5,7 g Neo-Mesareca traten am 28. Dezember 1943 Oedeme an den Extremitäten und dann eine generalisierte As-Dermatitis mit Nässen auf. Am 16. Januar 1944 Einweisung als Notfall: Typische Salvarsanerythrodermie, z. T. sek. impetiginisiert. Blutbild: 10 400 Leukocyten, wovon 26% Eosinophile. WaR. im Blute negativ. Unter Cibazol (52 g in 16 Tagen) gingen die Oedeme sofort zurück und die Haut blaßte unter generalisierter Schuppung rasch ab. Am 29. Januar 1944 kurzer Rückfall mit leichtem Fieberanstieg, Oedemen und Nässen, dann vollständige Heilung. Konsolidierung des Allgemeinzustandes. Entlassung am 10. März 1944 (s. Robert).

3. Fall. Z., Karl, geb. 1894. Taboparalytiker. Spitaleintritt: 11. Januar 1946. Im Anschluß an die erste Kur (5,7 g Syntharsan und 2,0 g Wismut) trat am 20. März unter starkem Fieberanstieg eine akute Rötung und Schwellung des Gesichtes auf. Leber am Rippenbogen; Allgemeinzustand sonst o. B. Blutbild: 16 100 Leukocyten, wovon 29,5% Eosinophile, Takata und Galaktosebelastung normal. – Elkosin: 23 g in 7 Tagen. Die diffuse Rötung und Schwellung griffen zunächst auch auf Extremitäten und Stamm über, aber bereits am 23. März Abfall der Temperatur und beginnende Schuppung im Gesicht. Nach totaler Entfieberung neuer Temperaturanstieg am 2. April; Dauermedikation von 2 g Elkosin (132 g total) und 20 cm³ 10% Thioalbumin; der Hautzustand besserte sich weiterhin, doch zeigte das Gesicht immer noch Rötung; am Stamm vereinzelte Herde mit Schuppung, die nur langsam kleiner wurden. Am 19. Juni Icterus mit erneuten lokalisierten erythematopapulösen Schüben, die als Erythrodermierecidive gewertet wurden, die aber unter lokaler Therapie rasch abheilten. Am 24. Oktober Entlassung aus der Klinik nach Beendigung einer 2. antiluischen Kur mit Syntobis.

4. Fall. M. Klara, geb. 1913. Lues latens mit unbekanntem Infektionsdatum. 1946 pos. WaR. im Blut, neg. im Liquor. Nach Einleitung einer ersten kombinierten Kur Entlassung in privatärztliche Behandlung. Am 19. Mai 1946 kurz vor Abschluß der ersten Kur Auftreten einer Salvarsanerythrodermie mit akuter Verschlimmerung durch die letzte Spritze. Eintritt in unsere Klinik am 8. Juni febril, mit deutlich vergrößerter Leber; WaR. im Blute negativ. Blutbild 17 900 Leukocyten, wovon 54% Eosinophile. Takata und Galaktosebelastung normal. Grundumsatz + 36. Urinmenge 300–1000 cm³ pro die; Blutdruck und Harnstoff im Blut nicht erhöht. Urin sauer, mit einer Spur Albumen und leicht pos. Urobilino-gen; vereinzelte Leuko-, Erythrocyten und Epithelien im Sediment. – Neben Analeptica und lokaler Therapie: 3 g Elkosin pro die. Keine wesentliche Besserung des allgem. und Hautzustandes, Tremor, Haarausfall. Am 26. Juni Absetzen des Elkosins nach 57 g wegen Parästhesien; Temp. subfebril, mehr oder weniger regelmäßig. Am 9. Juli wieder Elkosin (3 g pro die, wovon 2 g i.v.). Schwere isochrome Anämie (54% Hb.); Körpergewicht inwert 1/2 Monates von 70 auf 57 kg abgesunken; Urinmenge größer als Trinkmenge. Am 24. Juli wurde das Elkosin nach 45 g erneut abgesetzt. Am 9. August fiel die Temp. ab, die Wasserausscheidung war

jetzt ziemlich konstant auf 1500; der Allgemeinzustand hatte sich unter wiederholten Bluttransfusionen gebessert; Hb. auf 80 %. Die Haut zeigte nur noch mäßige Schuppung, keine Rötung, keine Oedeme. Ein am 10. Oktober aufgetretenes Exanthem (Luminal? Pyramidon? oder Recidiv?) heilte unter Absetzung der Mittel und lokaler Therapie rasch ab. Am 24. Oktober wurde als zweite Lueskur 1 200 000 E. Penicillin gespritzt und Pat. am 2. November zur privatärztl. Fortführung der Kur mit Wismut entlassen.

5. Fall. B., Paula, geb. 1914. Lues II (Primärinfekt, papulöses Syphilid). Eintritt: 15. November 1946. WaR im Blut pos., im Liquor neg. Nach Einleitung einer ersten Kur wurde Pat. ambulant weiter behandelt. Nach 4,6 g Syntharsan trat am 10. Januar 1947 im Anschluß an die letzte Spritze ein diffuses scarlatiniformes Exanthem mit starkem Pruritus auf, gleichzeitig Enanthem der Mundhöhle. Pat. war afebril; Blutbild: 6700 Leukocyten mit 28% Eosinophilen. Pat. sträubte sich zunächst gegen einen Klinikeintritt. Behandlung mit Natriumthiosulfat und Calcium-Redoxon. Zu Beginn leichte Besserung; am 21. Januar aber akute Verschlimmerung und Eintritt in unsere Klinik mit einem generalisierten erythemato-papulösen Exanthem und Oedemen im Gesicht. Oligurie. Takata und Galaktosebelastung normal, Rest-N nicht erhöht, Seroreaktionen im Blut negativ. Urin sauer, mit Spuren Albumen und pos. Diazo-reaktion; im Sediment vereinzelte Leukocyten und Epithelien, Mischflora. – Unter massiver Elkosintherapie (5 cm³ tägl. i.v. + 5mal 2 Tabl.) rasche Besserung des Allgemeinzustandes, Abnahme der Oedeme und Senkung der Temperatur. Die klin. Besserung hielt an; am 26. Februar wurde Elkosin abgesetzt. Am gleichen Tag neue Temperaturschübe und Rückfall. Der Zustand verschlimmerte sich, so daß wiederum Elkosin gegeben wurde, worauf eine deutliche klinische Besserung eintrat. Unter Beibehaltung der SA-Therapie langsame Heilung der Dermatitis, gleichzeitig starker diffuser Haarausfall. Am 14. April war Pat. praktisch erseheinungsfrei, nachdem bereits am 22. März Entfieberung eingetreten war. Pat. erhielt als zweite antiluische Kur 1 200 000 E. Penicillin und nach ihrer Entlassung weitere Kuren mit Syntobis, Penicillin und Hg salicylicum. Total 384 g Elkosin.

6. Fall. St., Rosmarie, geb. 1925. Im Juni 1947 Lues II mit Plaques muqueuses und pos. WaR. im Blut. Im Verlaufe einer ersten kombinierten Kur in privatärztl. Behandlung trat nach der 3. Salvarsaninjektion am 27. Juni 1947 Schüttelfrost und hohes Fieber auf, 2 Tage später generalisierte Rötung und Schwellung der Haut. Bei ihrem Eintritt am 1. Juli scarlatiniformes Salvarsanexanthem. Im Blutbild 5800 Leukocyten, wovon 4% Eosinophile. WaR im Blute stark pos. – Unter 30 g Elkosin in 5 Tagen Exanthem am 5. Juli praktisch geheilt. Am 15. Juli Entlassung in privatärztl. Behandlung.

Tabelle 2 zeigt eine vergleichende Darstellung der Salvarsanerythrodermien mit und ohne Sulfonamid-Therapie.

Besprechung der tierexperimentellen Versuchsergebnisse und der klinisch-therapeutischen Beobachtungen

Im ersten Teil dieser Arbeit haben wir festgestellt, daß das Elkosin eine deutliche Schutzwirkung gegenüber dem Cyankali

Tabelle 2

Salvarsanerythrodermien

Dauer der Krankheit bis zur Heilung bzw. bis zum letalen Ausgang

Mit Sulfonamid-Therapie

Ohne Sulfonamid-Therapie

leichte Fälle:

J. Ch. Neurolu.	—■ 10 Tage	30 g Elkosin
M. P. Lu I	—■ 11 Tage	St. R. Lu II —■ 5 Tage
S. E. Lu II	—■ 14 Tage	
S. I. Lu cong.	—■ 27 Tage	
H. M. Lu lat.	—■ 16 Tage	

mittelschwere Fälle:

A. O. Lu I	—■ 62 Tage	21 g Cibazol
V. E. Lu lat.	—■ 33 Tage	G. J. Lu II —■ 17 Tage
W. G. Lu II	—■ 70 Tage	

schwere Fälle:

L. E. Lu II	—■ 121 Tage	52 g Cibazol
H. K. Lu lat.	—■ 96 Tage	G. A. Lu lat. —■ 30 Tage
G. A. Lu II	—■ Exitus nach 88 Tagen	155 g Elkosin —■ 89 Tage
St. K. P. P.	—■ Exitus nach 60 Tagen	M. K. Lu lat. —■ 102 g Elkosin —■ 103 Tage
M. L. Lu III	—■ Exitus nach 27 Tagen	B. P. Lu I —■ 384 g Elkosin —■ 84 Tage

entfaltet, indem mit Elkosin vorbehandelte Kaninchen imstande sind, die letale Dosis des Giftes (2,5 mg/kg) zu ertragen, bzw. bei subletaler Dosis sich rascher von ihren Vergiftungserscheinungen zu erholen als die Kontrolltiere. In Anbetracht der bekannten und raschen Wirkungsweise des Cyans läßt sich unseres Erachtens diese nachgewiesene Schutzwirkung des Elkosins nur so erklären, daß das SA das KCN entgiftet. Es stellt sich die Frage, wie diese Entgiftung zustande kommt, d. h. welche chemischen Mechanismen dabei eine Rolle spielen.

Nach *Rodenacker* besitzt der Organismus prinzipiell drei Möglichkeiten der Cyanentgiftung:

1. Die Oxydation zu HCNO und die anschließende Hydrolyse zu Kohlendioxyd und Ammoniak.

Ammoniak soll sowohl in der Ausatemungsluft wie auch im Magensaft cyanvergifteter Tiere nachweisbar sein.

2. Die Umwandlung in das unschädliche Nitril durch Traubenzucker.

In der Tat hat *A. W. Forst* mit gutem Erfolg neben kolloidalem Schwefel Glukose als wirksames Antidot gegen HCN im Tierversuch verwendet. Er führte diese Wirkung auf ein Abbauprodukt des Kohlehydratstoffwechsels, das Dioxyaceton, zurück, das i. v. gegeben, gegen die 9fach tödliche Dosis HCN Schutz gewährt.

3. Die Anlagerung der HCN unter Rhodanidbildung an den Schwefel des Organismus; diese erfolgt hauptsächlich in der Leber.

Dieser Entgiftungsmechanismus wird von den meisten Forschern angenommen. Schon *S. Lang* hat Acetonitril und HCN an Versuchstiere verfüttert und dann in deren Harn Thiocyanssäure nachgewiesen. Er konnte weiterhin zeigen, daß das Natriumthiosulfat, unmittelbar im Anschluß an die Giftdosis verabreicht, das 3–4fache der tödlichen HCN-Dosis unschädlich zu machen vermag. Ähnliche Befunde stammen von *Hug*, *Feyerabend* u. a.

In der Literatur steht diese dritte Auffassung der Cyanentgiftung im Vordergrund; sie wurde von vielen Forschern durch die therapeutischen Erfolge mit entsprechenden S-haltigen Antidotem als erwiesen betrachtet.

Wenn wir uns theoretisch mit der Frage des möglichen Entgiftungsmechanismus des Cyans im tierischen Organismus durch SA befassen, so kommen wir bei Berücksichtigung der chemischen Struktur dieser Stoffe wiederum auf diese dritte Möglichkeit als die wahrscheinlichste; dies um so mehr, weil in ihrem Molekulargewicht der Schwefel einen großen Prozentsatz ausmacht, so z. B. für Cibazol ca. 25% (*Bachmann*).

Die Schwefelkomponente des Elkosins ist als derjenige Anteil anzusprechen, der für die rasche Entgiftung des Cyans, wie wir sie im Tierversuch zeigen konnten, verantwortlich zu machen ist. Allerdings wären zur Sicherung dieser Annahme noch weitere experimentelle Untersuchungen notwendig, z. B. über die Möglichkeit, auch in vitro durch die SA HCN in Thiocyansäure überzuführen, dann vergleichende Versuche über den quantitativen Rhodanidgehalt in den Körpersäften von HCN-vergifteten Tieren mit und ohne Elkosinschutz usw. Interessant wäre noch die Frage, ob Antibiotica ohne S-Komponente (Streptomycin) eine Schutzwirkung gegen HCN entfalten. Alle diese Probleme übersteigen aber den Rahmen der vorliegenden Arbeit. Wir haben uns mit der erwiesenen Tatsache begnügt, daß Sulfathiazol eine entgiftende Wirkung auf HCN besitzt und sprechen die Vermutung aus, daß diese entgiftende Wirkung auf der Schwefelkomponente des Präparates beruht, und daß die Entgiftung wahrscheinlich im Sinne der bekannten Rhodanidbildung vor sich geht.

Elkosin schützte mit guter Wirksamkeit Kaninchen vor der tödlichen HCN-Dosis von 2,5 mg/kg. Sobald aber die Dosis nur auf 3,0 mg/kg erhöht wurde, war dieser Schutz nicht mehr deutlich. Im Gegensatz dazu ist Natriumthiosulfat, i.v. gegeben, in der Lage, die 3–4fach tödliche Dosis zu entgiften (*Lang*); *Forst* gelang es, wie bereits erwähnt, durch Kombination von Dioxyceton und Sulfur colloidal, Tiere, die mit der 9–10fach tödlichen Dosis HCN per os vergiftet worden waren, vor dem Tode zu retten.

Sicherlich stehen also die SA als Antidota bei HCN-Vergiftung nicht im Vordergrund des Interesses, und sicherlich gibt es Stoffe, die einen wesentlich wirksameren Schutz gegen dieses Gift bieten, obschon in den meisten Fällen wegen der außerordentlich raschen Wirkung der Blausäure auch die Anwendung dieser anderen Mittel illusorisch sein wird.

Es war aber gar nicht unsere Absicht, ein neues Antidotum gegen HCN in Form des Elkosins zu propagieren, sondern wir wollten lediglich die entgiftende Wirkung der SA im Tierversuch demonstrieren und haben zu diesem Zweck als Gift das Cyan gewählt, weil es für unsere Versuche am geeignetsten erschien.

Im zweiten Teil unserer Versuche haben wir des weiteren zeigen können, daß es – analog unseren Vergiftungsversuchen mit KCN – möglich ist, Tiere mit Elkosin vor einer tödlichen Syntarsolvergiftung zu retten. Unseres Erachtens kommt auch hierbei der entgiftenden Eigenschaft des Schwefels in diesem Mittel die entscheidende Bedeutung zu. Dieser Schluß dürfte berechtigt sein, wenn

wir die von uns erwiesenen Schutzwirkungen der SA gegen Cyan einerseits und gegen Syntarsol anderseits in Parallele stellen, obschon über das Schicksal der organischen Arsenpräparate im Organismus, speziell über deren Entgiftung und Ausscheidung, relativ wenig bekannt ist.

Diese Tatsache wirft ein neues Licht auf die in der Literatur veröffentlichten und von uns z. T. bestätigten Erfolge mit hohen Dosen von SA bei Arsenerythrodermien, im besonderen auf die Rolle, die den SA in der Therapie dieser Affektion zukommt.

Wir möchten an dieser Stelle nicht auf eine Kritik der pathogenetischen Bedeutung der Streptokokken bei der Entstehung der Erythrodermien (*Huriez* und *Dumont*) und die evtl. damit verbundene Wirkung der SA eingehen. Es war uns lediglich daran gelegen, zu zeigen, daß die SA-Präparate, abgesehen von ihren wahrscheinlich desensibilisierenden Eigenschaften (*Schuppli*), noch eine sichere chemisch entgiftende Wirkung entfalten. In der Tat läßt sich die therapeutische Wirkung der SA nicht, wie man es heute vielfach annimmt, durch ihre baktericiden bzw. bakterio-statischen Eigenschaften allein erklären.

Im letzten, klinischen Teil haben wir schließlich die Fälle von Salvarsanerythrodermie zusammengestellt, die an unserer Klinik mit SA behandelt wurden, und sie mit denjenigen vor der Sulfonamidära verglichen. Dabei zeigte es sich, daß zwei von diesen Fällen mit hohen Dosen von SA auffallend schnell zur Heilung gebracht werden konnten. Die vier übrigen erfuhren unter SA-Medikation wohl z. T. eine zeitweise Besserung, ohne daß aber ihre Heilungsdauer vergleichsweise wesentlich verkürzt worden wäre. Auch bei den ohne Sulfonamide behandelten Fällen haben wir kurze Behandlungsdauer beobachten können. Wir können somit die vielversprechenden Erfolge der französischen Autoren mit SA bei Arsentoxikodermien nicht voll bestätigen. Hier zeigt sich, wie wichtig es ist, in der therapeutisch-klinischen Forschung vergleichend vorzugehen und nicht nur vereinzelte günstige Erfahrungen zu berücksichtigen (vgl. *Robert*). Immerhin möchten wir neben den bewährten alten Mitteln (Natriumthiosulfat, wiederholte Bluttransfusionen) die Anwendung der SA wegen ihrer polyvalenten Wirkung (bakteriostatisch, desensibilisierend und chemisch entgiftend) bei den Arsenerythrodermien empfehlen.

Zusammenfassung. In tierexperimentellen Untersuchungen bei Kaninchen und Meerschweinchen konnte gezeigt werden, daß die Sulfonamide eine chemisch entgiftende Wirkung sowohl bei der

Cyan- als auch bei der Salvarsanvergiftung entfalten. Der Entgiftungsmechanismus wird am besten erklärt durch die Wirkung ihrer Schwefelkomponente.

In vergleichenden klinischen Beobachtungen über die therapeutische Wirkung der Sulfonamide in der Behandlung von Salvarsanerythrodermien wurde festgestellt, daß diese Präparate gelegentlich, aber keineswegs regelmäßig den Verlauf dieser Toxikodermien günstig beeinflussen. Immerhin können bei dieser Affektion die Sulfonamidpräparate wegen ihrer polyvalenten Wirkung (bakteriostatisch, desensibilisierend und chemisch entgiftend) empfohlen werden.

Abderhalden: Ars Medici. 1946, 37. — *Bachmann*: Schweiz. med. Wschr. 1946, 1338. — *Berger* und *Brzezinski*: Schweiz. Z. Path. u. Bakt. 1945, 457; Schweiz. med. Wschr. 1946, 173. — *Bersin*: in Hdb. d. Enzymologie von Nord-Weidenhagen. Leipzig 1940. — *Brandis*: Klin. Wschr. 1942, 1037. — *Brun*: Arch. internat. Pharmacodyn. 63, 103 (1939). — *Degos* und *Garnier*: Ann. Derm. (Fr.) 1942, 485. — *Domagk* und *Hegler*: Chemotherap. bakt. Infekt. Hirzel, Leipzig 1942. — *Dreser*: Arch. exper. Path. (D.) 26, 237, 263 (1889). — *Feyerabend*: Klin. Wschr. 1928, 1351. — *Forst*: Arch. exper. Path. (D.) 128, 1 (1928). — *Franke*: in Hdb. d. Enzymologie von Nord-Weidenhagen. Leipzig 1940. — *Fröhner*: Lehrb. d. Arzneimittellehre f. Tierärzte. Enke, Stuttgart 1943. — *Galle*: Ann. Derm. (Fr.) 3, 311 (1943). — *Geppert*: Z. klin. Med. 15, 208 u. 307 (1889). — *Glaubach*: Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 42, 325 (1939). — *Heffter* und *Keeser*: in Hdb. d. exp. Pharm. von Heffter. Springer, Berlin 1923. — *Hug*: C. r. Soc. Biol. 111, 87, 89, 519 (1932); 114, 84, 86, 87 (1933). — *Hunt*: in Hdb. d. exp. Pharm. von Heffter. Springer, Berlin 1923. — *Huriez* und *Dumont*: Ann. Derm. (Fr.) 8, 223 (1942); Presse méd. 1942, 354. — *Jadassohn*: Hdb. d. Haut- u. Geschl.krkh. 18, 551. Springer 1928. — *Jena*: Erg. Hyg. 9, 564 (1928). — *Lang*: Arch. exper. Path. (D.) 34, 247 (1894); 36, 75 (1895). — *Levaditi*, *Vaisman* und *Reinié*: Ann. Inst. Pasteur 61, 635 (1938). — *Marx*: Klin. Wschr. 1940, 1007; 1942, 30. — *Nicolai*: Münch. med. Wschr. 1941, 784. — *Oelkers* u. *Wanowius*: Klin. Wschr. 1942, 752. — *Ogier* u. *Kohn-Abrest*: Traité de chim. toxicol. Doin 1924. — *Pätiälä*: Acta dermat.-vener. (Schwd.) 24, 217 (1943). — *Robert*: Dermatologica 91, 244 (1945); Arch. Derm. (D.) im Druck. — *Robert* und *Stettler*: Schweiz. med. Wschr. 1946, 488. — *Rodenacker*: Die chem. Gewerbekrkh. u. ihre Behandl. Leipzig 1942. — *Schuppli*: Dermatologica 91, 114 (1945); 92, 135 (1946); 96, 73 (1948). — *Stähelin*: Dermatologica 88, 1 (1943). — *Tabulae Biologicae* von *Oppenheim-Pincussen*, *Junk*. Berlin 1926, Bd. 3, 723 u. 737. — *Tixier*: Presse méd. 1941, 993. — *Torlais*: Ann. Derm. (Fr.) 4, 183 (1944). — *Woods*: Brit. J. exper. Path. 21, 74 (1940). — *Woods* und *Fildes*: Chem. a. Ind. 59, 133 (1940).

Curriculum vitae

Ich wurde am 30. März 1922 in Bern geboren. Nach Besuch des Berner Städtischen Gymnasiums bestand ich 1940 die Maturitätsprüfung. Ich studierte Medizin in Bern und Lausanne und absolvierte im November 1946 die ärztliche Fachprüfung in Bern. Seither war ich Assistent an der Dermatologischen Klinik der Universität Bern und am Sanatorium Neuchâtelois (Beau-Site) in Leysin.

